Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. F. J. Haberich

ÜBER DIE UNTERDRÜCKBARKEIT DER DURCH BEIDSEITIGER CAROTISABKLEMMUNG PROVOZIERTEN ADH-AUSSCHÜTTUNG DURCH REINEN ALKOHOL UND DEHNUNG DES MAGENS

VERSUCHE AN NARKOTISIERTEN RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

RUDOLF MAYER
aus Sterzhausen

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. F. J. Haberich

ÜBER DIE UNTERDRÜCKBARKEIT DER DURCH BEIDSEITIGER CAROTISABKLEMMUNG PROVOZIERTEN ADH-AUSSCHÜTTUNG DURCH REINEN ALKOHOL UND DEHNUNG DES MAGENS

VERSUCHE AN NARKOTISIERTEN RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

RUDOLF MAYER
aus Sterzhausen

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Hummanmedizin
der Universität Marburg am: 15. 12. 1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. O. Aziz
Correferent: Prof. Dr. H. Bernhardt

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0058

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	2
II.	METHODE	4
	Operation	4
	Versuchsablauf	6
III.	KRITIK DER METHODE	10
	1. Alkohol	10
	2. Barbiturate	11
	3. Carotisabklemmung	11
	4. Magendehnung	12
	5. Äthernarkose der Testratte	13
	6. Operationsstress	13
IV.	ERGEBNISSE	14
	Versuchsreihe A - Alkoholversuche	15
	Versuchsreihe B - Luftversuche	19
	Blutdruckmessung	21
	Graphische Darstellung der Versuchsreihen A und B	22
V.	DISKUSSION	33
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	39
VII.	BILDTEIL	40
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	45

I. EINLEITUNG

Schon lange bevor sich WILLIAM SHAKESPEARE darüber ausließ, war es eine allgemeingültige Beobachtung, daß der Genuß von alkoholischen Getränken beim Menschen zu einem Anstieg der Urinausscheidung führt. 1886 berichtete SIMANOWSKI über die diuretische Wirkung von 1 Liter Bier. RAPHAEL bestätigte dies 8 Jahre später.

1952 stellten AMES und VAN DYKE fest, daß bei äthanolanaesthesierten Ratten (5ml 9,6% Äthanol in Wasser / 100g Körpergewicht appliziert durch Magenschlauch) nach 1 Stunde die Antidiuretische Aktivität (ADA) im Blut auf 1/9 zurückgegangen war.

CORT (1964), GAUER (1966), TATA (1966), BONJOUR (1967), BÖDECKER und SCHREIBER (1971) und viele andere mehr benutzten seither die Äthanolanaesthesie für quantitative Tests von ADH und ADH-ähnlichen Substanzen, um eine endogene Antidiuretische Aktivität (ADA) möglichst zu unterdrücken und so die Empfindlichkeit des Tests zu erhöhen.

Dabei wurden zur Einleitung der Narkose von Ratten in der Regel im Abstand von 30 Minuten zweimal 12% Äthylalkohol in Leitungswasser (Dosis: 3% des Körpergewichtes) durch eine Schlundsonde verabreicht. Nach Eintritt der Narkose wurde die Aufrechterhaltung durch Infusion von 1,2 - 1,5ml 6 - 12% Äthylalkohol in Leitungswasser/Stunde gewährleistet.

AZIZ (1973) und LEHNERT (1977) zeigten, daß bei Ratten die mit hypo- und isotonen Flüssigkeiten hydriert werden, eine endogene ADA, die nach beidseitiger Carotisabklemmung in erheblichem Maße auftritt, unterdrückt wird.

Dies wirft die Frage auf, ob die Unterdrückung der endogenen ADA während der Alkoholnarkose auf eine Alkoholwirkung, auf die dabei zugeführte Flüssigkeitsmenge (Hydrierungseffekt) oder gar auf eine Dehnung des Magens (Volumeneffekt) zurückzuführen ist.

Wenn die Unterdrückung der endogenen ADA allein auf einer Alkoholwirkung beruht, so sollte es möglich sein, durch Applikation von vergleichbaren Mengen reinen Alkohols eine Unterdrückung herbeizuführen.

Würde andererseits die Füllung des Magens eine dominierende Rolle spielen, so müßte durch eine wie immer geartete Dehnung des Magens eine Unterdrückung herbeigeführt werden können.

Die Versuche von AZIZ (1973) und LEHNERT (1977) dienen als Grundlage für die beiden folgenden Versuchsmodelle.

Beide haben gezeigt, daß als Folge einer beidseitigen Carotisabklemmung bei Ratten eine ADA entsprechend bis zu 1000 µE ADH/ml Plasma im Blut der V.jugularis auftritt. Diese ADA ist nicht nachweisbar, sobald die Rattem mit iso- oder hypotonen Flüssigkeiten hydriert werden.

Es wurde getestet, inwieweit 99,5% Äthylalkohol, intraduodenal appliziert, bzw. eine Dehnung des Magens Einfluß auf das Auftreten einer ADA im Blut nach beidseitiger Carotisabklemmung hat.

Modell A: Vor dem Abklemmen der Aa. Carotides wurde den Spenderratten 0,1 - 0,5 ml Äthylalkohol (99,5%) intraduodenal appliziert. Das Jugularvenenblut (0,5 - 0,6 ml) der Spenderratten wurde nach einige Minuten dauernder Abklemmung entnommen und den hydrierten Testratten i.v. appliziert. Die Verminderung der Diurese der hydrierten Testratten diente als Indikator für ADA im Blut der Spenderratten.

Modell B: Mit einem Gummiballon wurde der Magen vor dem Abklemmen der Aa. carotides gedehnt und wie bei A das Jugularvenenblut auf vorhandene ADA an einer hydrierten Testratte getestet.

II. METHODE

Zu den Versuchen wurden weibliche Albinoratten vom Stamm Wistar verwendet. Ihr Versuchsgewicht betrug 180 bis 285g.

Für einen Versuch wurden 2 Versuchstiere, eine Spender- und eine Testratte,benötigt, die 3 - 7 Tage vorher zur Versuchsvorbereitung operiert wurden. Alle Tiere bekamen standartisiertes Trockenfutter für Ratten (Altromin^{R}) und Wasser ad libitum. Die Tiere wurden in einem auf 21 - 24^{o}C temperierten Raum gehalten und waren dem natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt.

Operation

Für die beiden Versuchsreihen wurden bei den Testratten Dauerkatheter in die V. cava, V. porta und das Duodenum und bei den Spenderratten nur in das Duodenum gelegt. Vier Ratten bekamen Dauerkatheter in das Duodenum und die Aorta. Als Kathetermaterial für Duodenum, V. cava und V. porta dienten Polyvinylchloridschläuche der Stärke 1,0 x 0,5mm (No. P2, Fa. Braun, Melsungen). Für die Aorta wurde die Größe P1 (0,4 x 0,8mm) gewählt.

Auf die Gefäßkatheter wurden 7mm lange, speziell in der Instituts-werkstatt gefertigte, Kanülenspitzen gesteckt, die einer Injektions-nadel vom Typ Record 12 - bei Aorta Record 14 - entsprechen.

Das Legen der Katheter erfolgte nach der von AZIZ und Mitarbeitern (1964) beschriebenen Methode. Dabei werden diese in Äthernarkose, nach medianer Laparatomie, plaziert und mittels eines Troikars beiderseits der Wirbelsäule (im Bereich der Lendenwirbel) auf dem Rücken der Tiere herausgeführt. Die Gefäßkatheter werden mit einer verdünnten Heparinlösung (Liquemin^{R} und 0,9%ige NaCl-Lsg. 1:9) gefüllt und am distalen Ende mit einer passenden PVC-Kappe abge-schlossen. Um das betreffende Gefäß (bei der V.cava dicht oberhalb der rechten Nierenvene, bei der Aorta wenige mm oberhalb der Ileacalgabelung) legt man nun mit Hilfe eines Dechamps eine Befesti-

gungsschlinge aus Seide, die derart zu knoten ist, daß sie das Gefäß nicht einengt. Die aus Kanülenspitzen bestehenden Katheterenden können nun in das Gefäß oberhalb der gelegten Schlingen eingestochen werden. Das Einstechen der Kanülen muß zügig und flach erfolgen, um einen größeren Blutverlust, ein Durchstoßen des Gefäßes auf der Gegenseite oder eine Hämatombildung zu vermeiden. Die Einstichstelle ist dabei so zu wählen, daß nach dem Legen der Kanüle der Anfang des Katheterschlauches in Höhe der Befestigungsschlinge liegt, an die der Katheter fest angeknotet wird. Dadurch wird gewährleistet, daß der Katheter auch bei eventuell auftretenden Zugkräften seine Ausgangslage beibehält und das Gefäß nicht abknicken oder aufspleißen kann.

Der Duodenalkatheter, ein PVC P2 Schlauch mit angespitztem Funktionsende, wird im Bereich des Pylorus eingestochenund 1,5 - 2 cm in den pars descendes duodeni vorgeschoben. Distal einer etwa 2 mm kurzen PVC-Manschette, aus einem PVC-Schlauch P3 hergestellt, die etwa 2,5 cm vom Funktionsende entfernt angebracht worden war, wird der Katheter mit einem Seidenfaden umschlungen und an der Serosa des Magens fixiert. Dies soll ein Herausziehen des Katheters verhindern. Wenn alle Katheter nach der beschriebenen Methode liegen, vernäht man die Bauchmuskulatur mit Catgut und gibt einige Tropfen eines Antibiotikums auf die Wundnaht, um ein komplikationsloses Abheilen zu begünstigen. Die übrigen Hautschichten werden mit Seide vernäht und mit einem 3 cm breiten Heftpflasterstreifen versorgt. Das operierte Tier wird nun vorsichtig auf den Bauch gelegt. Die zu Beginn mit Farben gekennzeichneten Katheter werden mit Mull und einem Acetonkleber an ihren Austrittstellen fixiert, zusammengerollt, mit einem engmaschigen Drahtnetz und einem Messingbügel abgedeckt und durch einen zirkulären Heftpflasterverband gesichert (s. AZIZ und Mitarbeiter 1964).

Die Tiere überstanden diese Operationen in der Regel gut und konnten schon nach 3 Tagen zu Versuchen verwendet werden. Die operierten Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten.

Bei den Spenderratten der Versuchsreihe B wurde statt des Duodenalkatheter, ein aufblasbarer, zusammengefalteter Gummiballon aus Kondomgummi in den Magen eingelegt. In den Gummiballon führte ein PVC-Schlauch

P2, der wie die Katheter am Rücken herausgeführt und mit einer Kappe verschlossen wurde. Um zu prüfen, ob der Ballon dicht ist, wurde er mit Wasser aufgefüllt. Beim Einbringen in den Magen wurde im Bereich der großen Kurvatur der Magen einige mm aufgeschnitten und der an dem PVC-Schlauch hängende, zusammengerollte Gummiballon in das Magen- lumen hineingeschoben. Anschließend wurde die Wunde mit Catgut möglichst dicht vernäht. Damit war ein Dehnen des Magens um ein bestimmtes Volumen, von außen, mit einer Luftspritze, möglich.

Die bisher beschriebenen Operationen wurden mindestens 3 Tage vor den Versuchen durchgeführt, um den Einfluß des Operationstraumas möglichst gering zu halten. Die weiteren Operationen am Spendertier mußten akut durchgeführt werden und werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Versuchsablauf

Etwa eine Stunde vor Beginn eines Versuches wird die Harnblase der Testratte mit einem PVC-Schlauch 0,5 x 1,0 mm während eines kurzen Ätherrausches katheterisiert und der Katheter selbst mit einem 1 cm breiten Heftpflasterstreifen an der Schwanzwurzel fixiert. Gleich anschließend, noch im Ätherrausch, werden Drahtnetz und Messingbügel vom Rücken abgenommen und die distalen Katheterenden freigelegt. Danach wird das Testtier in einen, seiner Größe entsprechenden, röhrenartigen und durchsichtigen Kunststoffkäfig gesetzt. Dieser Käfig ist mit einem Kotfang und einem verschließbaren Deckel in der Röhrenmitte ausgestattet. In dem Deckel sind Öffnungen, aus denen die Katheter herausgeführt werden können. Mit einer Spritze, aufgezogen mit Heparinlösung (wie oben), werden die Gefäßkatheter auf ihre Durchgängigkeit mittels Aspiration geprüft. Ist die Kanüle durch einen Thrombus einmal verstopft, drückt man ihn durch Klopfen auf den Spritzenstempel aus der Kanüle.

Nach einer Erholungszeit von einer Stunde kann mit der konstanten Infusion (genaue Bezeichnung der Infusionspumpe: Braun, "unita I") von 9 ml bzw. 12 ml Leitungswasser/Stunde ins Duodenum begonnen werden.

Die darauf folgende Diurese wird von einem photoelektrischen Tropfenzähler, der an den Blasenkatheter angeschlossen ist, registriert. Der Urin läuft über den Katheter nach unten in ein Tropfrohr. Löst sich an dessen Ende ein Tropfen, fällt er durch die Lichtschranke einer Photozelle. Der dadurch ausgelöste Impuls wird verstärkt und von einem Potentiometer-Schreiber aufgezeichnet. Der Schreiber addiert pro vorgewählte Zeiteinheit die Impulse und geht danach jeweils wieder in die Nullage zurück. Bei gleichbleibender Tropfengröße kann die Tropfenzahl pro Zeiteinheit somit als Maß für die Diurese verwendet werden. Bedingt durch die konstante Hydrierung stellt sich langsam eine gleichmäßige Diurese ein. Während dieser Zeit kann die Spenderratte, die bereits einen Duodenalschlauch hat, zumVersuch vorbereitet werden (Operationsmethode nach AZIZ 1973).

In Nebutal^{R}-narkose (40 mg/kg Körpergewicht) werden die Halsgefäße vorsichtig auf beiden Seiten freigelegt, dieA.carotis communis dextra und sinistra sorgfältig von den begleitenden Nerven befreit (s. Operationssitus Abb. 1) und mit jeweils einem Seidenfaden umschlungen. Mit einem andersfarbigen Seidenfaden, um Verwechslungen zu vermeiden, wird die V. jugularis dextra umschlungen. Die V. jug. ext. sinistra wird dicht an der Clavicula mit 2 Seidenfäden umschlungen. Mit dem herznahen Faden wird das Gefäß ligiert.

Einige mm cranial wird nun vorsichtig mit einer Schere das Gefäß quer eingeschnitten und nach cranial ein angespitzter PVC-Schlauch P2, der mit physiologischer NaCl. Lsg. gefülit ist, als Katheter soweit geschoben, bis er kurz vor der Gabelung zwischen V.temp. superficialis und V.maxillaris int. zu liegen kommt. Die V.facialis wird vorher abgebunden (Abb. 2).

Dieser Eingriff dauert in der Regel 20 - 30 Minuten, die Narkotisierung eingeschlossen.

Die Spenderratte wird nach der Operation auf eine geheizte Unterlage neben die Testratte gelegt. Das Operationsfeld wird mit einem in physiologischer Na.Cl. Lsg. getränkten Mullappen abgedeckt, um ein Austrocknen zu verhindern.

Hat sich bei der Testratte inzwischen eine gleichmäßige Diurese eingestellt, kann die eigentliche Versuchsphase beginnen.

Die Seidenfäden, die die Aa carotis communis der Spenderratte umschlingen, werden nach laterocranial angespannt, bis sie den Blutfluß in den Gefäßen unterbinden. In dieser Stellung werden die Fäden mit Heftpflaster auf der Unterlage befestigt. Nach 8 - 18 min. (im Mittel10 min.) wird die V. jugularis dextra vorübergehend abgeklemmt, während aus der V. jugularis sinistra über den Katheter 0,5 bis 0,6 ml Blut mit einer Tuberkulinspritze abgezogen werden. Nun werden alle Klemmen wieder gelöst und das Blut zügig in die V. cava oder V. porta der Testratte eingespritzt. Nach 3 Sekunden wird die gleiche Menge Blut genauso schnell wieder entnommen und der Spenderratte wieder zurückgegeben. Befand sich im Spenderblut ADH, wird die Hormonaktivität in einer Verringerung der Urinausscheidung sichtbar.

Die Untersuchung der Hormonaktivität des Jugularisblutes nach Abklemmung der Aa. carotides wird im folgenden als "Test" bezeichnet. Hierbei soll der Test vor dem Eingriff in den Versuchsablauf (Alkoholgabe bzw. Magendehnung; s. unten) als "Kontrolltest" bezeichnet werden. Demgegenüber stehen die "Kontrollen",bei denen während der Blutentnahme nur die V. jugularis dextra abgeklemmt ist. Der Test des Blutes erfolgt wie oben.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. Abb. 3 gibt den Versuchsaufbau schematisch wieder.

Bei der Versuchsreihe A wurden, nachdem Kontrolltest und Kontrolle ein- oder mehrfach durchgeführt worden waren, 0,10 bis 0,5 ml 99,5% Äthylalkohol über den Duodenalkatheter der Spenderratte eingespritzt. 1 bis 3 min. später wurden die Aa. carotides communes abgeklemmt und es begann ein Test. In verschiedenen Versuchen wurde die Alkoholmenge variiert und mehrere Tests und Kontrollen nach einer einzigen Alkoholgabe durchgeführt. Bei anderen Versuchen wurde mehrmals Alkohol gegeben.

In der Versuchsreihe B wurde wie in Versuchsreihe A verfahren. Nur wurde hier nicht die Hormonaktivität nach Applikation von konzentriertem Alkohol ins Duodenum, sondern nach dem Dehnen des Magens der Spender-

ratte getestet. Das Dehnen des Magens erfolgte durch Aufblasen des einoperiertenGummiballons mit 2 - 8 ml Luft. Am einfachsten benutzte man dazu eine 10 ml Spritze voll Luft. Das Aufblähen des Magens konnte mit dem Finger überprüft werden. Nach einer kurzen Wartezeit wurden nun die oben beschriebenen Tests durchgeführt. Nach dem Test wurde die Luft im Magen wieder abgesaugt.

Bei den Spenderratten, die sowohl mit Duodenalkatheter, als auch mit Magenballon versehen waren, wurden Tests sowohl mach Magendehnung, als auch nach Alkoholgabe innerhalb eines Versuches durchgeführt. In einem Fall wurde der Testratte eine bestimmte Dosis (100 µE) eines ADH-Standardpräparates in die V.cava injiziert.

Bei einigen Spenderratten wurde, wegen erschwerter Atmung, eine Tracheotomie mit Tracheostoma erforderlich.

Der Blutdruck wurde über den Aortenkatheter mit Hilfe einer mit Dehnungsmeßstreifen arbeitenden Druckmeßdose (Statham-Element) nach dem Prinzip der Wheatstoneschen Brücke gemessen. Die Brücke wurde mit 10 V gespeist und die durch die Druckänderung verursachten Spannungsänderungen wurden auf einem Kompensationsschreiber registriert. Geeicht wurde mit einem Quecksilbermanometer.

III. KRITIK DER METHODE

1. Alkohol

Alkohol wirkt in geringen Mengen anregend und steigert den Blutdruck aufgrund einer Gefäßverengung im Splanchnicusgebiet. Haut, Hirn und Herz werden dadurch besser durchblutet.

Bei Alkoholintoxikation kommt es zu einem Abfall des Blutdruckes durch Erweiterung der Gefäße.

Blutdruckmessungen an Testratten haben im Bereich der hier verwendeten Alkoholmengen eine kurze Blutdrucksteigerung nach Alkoholgabe ergeben. Anschließend kam es jedoch rasch wieder zu einem Absinken des Blutdruckes, meist auf Werte knapp oder deutlich unter dem Ausgangswert, je nach Gesamtalkoholdosis.

Große Dosen Alkohol wirken stets narkotisch. Alkoholintoxikationen lähmen das Vasomotoren- und Atemzentrum.

Alkohol in Verbindung mit Medikamenten, die an den gleichen Rezeptoren angreifen, kann die Reaktion verstärken. Hierbei kann Alkohol in Verbindung mit dem Barbiturat zu verstärkten Reaktionen an Vasomotoren- und Atemzentrum führen.

Der Kontakt von Schleimhaut mit hoch konzentriertem Alkohol ist ausgesprochen schmerzhaft. Schmerz jedoch führt bei wachen (GANONG S. 215) und alkoholnarkotisierten Ratten (TATA und BUZALKOV 1966) zur Ausschüttung von ADH. Es ist daher nicht auszuschließen, daß dies auch für barbituratnarkotisierte Ratten gilt. Dann müßten jedoch die Kontrollen (vor der Carotisabklemmung, jedoch nach Alkoholgabe) auch ADH positiv sein, das ist jedoch nicht der Fall, zumindest nicht, wenn nicht andere Faktoren hinzutreten (s. unten).

2. Barbiturate

Barbiturate hemmen das ZNS. Man vermutet hierbei, daß die Ionenpermeabilität während des Erregungsvorganges der Hirnzelle spezifisch gehemmt wird (KUSCHINSKY S. 128).

Eine dieser zentralen Wirkungen ist die Hemmung der Tätigkeit des Atemzentrums (KUSCHINSKY S. 128, NEUMANN, in : Allgem. und spezielle Pharmak. und Toxik. S. 389f).

Wurde bei einer Spenderratte während der Barbituratnarkose erschwerte Atmung oder Zyanose festgestellt, so wurde sofort eine Tracheotomie mit Tracheostoma durchgeführt, um die Atemarbeit zu erleichtern.

Große Barbituratdosen führen ferner zu einer Steigerung der ADH-sekretion (BOCH, in: Allgem. und spezielle Pharmak. und Toxik. S. 321) und blockieren vagale Zentren (NEUMANN, in: Allgem. und spezielle Pharmak. und Toxik. S. 389f).

Flache Barbituratnarkosen können zur reflektorischen Übererregung des Carotissinus führen (KUSCHINSKY S. 128). Alle diese Faktoren tragen zu einer gewissen Unsicherheit in den Untersuchungen bei. Das läßt sich jedoch von allen Untersuchungen unter Narkose sagen. Versuche, bei denen sich das Empfängertier in einem offensichtlich schlechten Zustand befindet, wurden nicht berücksichtigt.

3. Carotisabklemmung

Klemmt man bei Ratten die A. carotis communis beidseitig ab, so tritt im Jugularvenenblut ADH auf (AZIZ 1973, LEHNERT 1977).

Als Ursache für die Freisetzung von ADH ist eine Veränderung der afferenten Impulsfrequenz der Barorezeptoren im Carotissinus und die sich anschließende Gegenregulation anzusehen (GANONG S. 561, SHARE und CLAYBAUGH 1972).

Der Druckabfall distal der Carotisabklemmung führt zu einem Absinken der Impulsfrequenz der Barorezeptoren im Carotissinus.

Dabei beeinflussen plötzliche Druckänderungen die Impulsrate besonders stark (PIPER S. 3).

Es ist daher beim Abklemmen der Carotiden darauf zu achten, daß die distal gelegenen Barorezeptoren nicht durch Zug gereizt werden, um ein ungewolltes Ansteigen der Impulsfrequenz zu verhindern.

Ferner mußte beim Freipräparieren darauf geachtet werden, daß der N. vagus von den Carotiden losgelöst wurde, um ihn beim Abklemmen nicht zu reizen.

Die nach Abklemmung auftretende verminderte Durchblutung des Gehirns scheint keinen großen Einfluß auf die ADH-Ausschüttung zu haben, da bei hydrierten Ratten nach Abklemmung kein ADH ausgeschieden wird (AZIZ 1973). Um der Diskussion dieser Frage auszuweichen, läßt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit auf folgende Weise einschränken: Kann Alkohol die durch Carotisabklemmung auftretende ADH-Ausschüttung ebenso verhindern, wie es eine Hydrierung der Ratte vermag?

4. Magendehnung

Der Wasserhaushalt im Organismus wird von Zufuhr und Ausscheidung bestimmt. Bei der Ausscheidung durch die Niere spielt das ADH eine wesentliche Rolle, die Zufuhr wird durch den Durst reguliert.

Das Durstzentrum liegt bei der Ratte vor dem Appetitzentrum im lateralen Hypothalamus (GANONG S. 212). Die Injektion hypertoner Salzlösungen in diese Region verursacht bei Tieren sofort Wasseraufnahme. Die hier befindlichen Osmorezeptoren werden offenbar gereizt und lösen Durst aus. Gleichzeitig bewirken Osmorezeptoren im Hypothalamus eine ADH-Ausschüttung. (Es ist noch nicht klargestellt, ob es sich hierbei um die gleichen Osmorezeptoren handelt).

Nun kann bei Ratten durch Aufblasen des Magens durch einen Ballon, oder durch große Gaben von Salzwasser in den Magen, der Durst vorübergehend ganzunterdrückt werden (ULLRICH , K.J. in KEIDEL, S. 256f). Als Ursache wird die erhöhte Spannung der Magenwand angesehen. Afferente Impulse könnten sowohl das Durstzentrum, als auch den ADH-Mechanismus beieinflussen.

Postuliert man Rezeptoren in der Magenwand, die die erhöhte Wandspannung an den Hypothalamus weitergeben, so ist allerdings ungeklärt, in welchen Bereichen des Magens diese sich befinden. Es wäre möglich, daß bei Dehnung des Magens durch den Magenballon diese Rezeptoren nicht immer erfaßt werden, da durch das Aufblasen des Ballons der Magen nicht an allen Stellen gleich gedehnt wird.

Ebensowenig läßt sich jedoch die Art der Magendehnung durch orale Wasseraufnahme voraussagen. Um möglichst sicher zu gehen, wurde der Magenballon immer wieder entlüftet und neu aufgeblasen bzw. unterschiedlich stark aufgeblasen.

5. Äthernarkose der Testratte

Äther gilt als Stimulus für die ADH-Sekretion. Um das Ergebnis dadurch nicht zu verfälschen, wurden die Testratten eine Stunde vor Versuchsbeginn unter Ätherrausch katheterisiert, damit zu Beginn des Versuches die Ätherwirkung abgeklungen war (BOCH, H.P. und NEUMANN, in: Allgem. und spezielle Pharmak. und Toxik. S. 321 und S. 382f).

6. Operationsstress

Ähnlich verhält es sich mit dem Stress als Auslösungsmechanismus für die ADH-Sekretion. Stress (GANONG S. 215), auch Operationsstress (MORAN et al, 1972) kann zur ADH-Sekretion führen.

Es wäre also denkbar, daß die Halsoperation der Spenderratte allein eine ADH-Sekretion nach sich zieht. Daß dem nicht so ist , sieht man an den in der Regel negativen Kontrollen.

IV. ERGEBNISSE

Nach intracavaler bzw. intraportaler Applikation eines handelsüblichen Präparates (Pitressin^{R}) von Antidiuretischem Hormon (ADH) sank nach kurzer Latenzzeit, 1 bis 5 Minuten, die Diurese schnell auf ein Minimum ab, um nach einigen Minuten wieder langsam zum Maximum anzusteigen. Hatte die Diurese wieder ein gleichmäßiges Niveau erreicht, konnte ein neuer Test gestartet werden.

Auf ähnliche Weise wurde die ADA von ADH-haltigem Blut (endogenes ADH) nachgewiesen. Die Stärke der ADA, gemessen als Diurese- oder Tropfendefizit, richtete sich nach der Dosis der applizierten ADH-Mengen. Die Art und Weise der Antwort ist bei endogenem und exogenem ADH gleich.

Bei der Zuordnung der Versuche der Versuchsreihe A (Alkoholgaben) zu Versuchsgruppen wurde die Dosis der ersten Alkoholgabe als Kenngröße genommen. So heißt z.B. die Versuchsgruppe 0,5 (1,4,usw.), daß hier zuerst 0,5 ml Alkohol gegeben wurden; (1,4,usw.) sind die entsprechenden Versuchsnummern.

Versuchsreihe A - Alkoholversuche

Es wurden 21 auswertbare Versuche mit Alkohol durchgeführt und in 6 Gruppen eingeteilt, je nach der Menge der ersten Alkoholgabe (0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,4; 0,5).

Gruppe 0,15 (1,2,3,4)

Diese Gruppe umfaßt 4 Versuche. In 3 Versuchen wurden zusätzlich 1 - 3 weitere Alkoholgaben in der Größenordnung von 0,1 - 0,3 ml in das Duodenum gespritzt und einmal 0,17 ml i.v. in die V. jugularis.

Zweimal konnte eine deutliche Unterdrückung der ADH-Ausschüttung in Tests direkt nach Alkoholgabe registriert werden (4). Da zwischen den beiden Alkoholgaben in Versuch 4 fast 120 Minuten liegen und der Kontrolltest vor der 2. Alkoholgabe eine deutliche ADA anzeigt, kann man den Versuch in 4a und 4b aufteilen.

In 5 Tests (3-mal nach 0,15 ml, je einmal nach zusätzlich 0,2 und 0,3 ml) konnte keine Unterdrückung, 2-mal sogar eine Steigerung (nach 0,15 ml) der ADA festgestellt werden.

In Versuch 2 trat eine kurzzeitige Unterdrückung der ADH-Ausschüttung nach der 3. Alkoholgabe innerhalb von 100 Minuten ein.

Der Versuch 3 zeigte eine starke Unterdrückung der ADH-Ausschüttung 17 Minuten nach der i.v. Injektion des Alkohols, nachdem im Test zuvor eine verstärkte ADA, 16 Minuten nach Alkoholgabe, aufgetreten war.

In 3 der 4 Versuche wurden Kontrollen (s. Versuchsablauf) durchgeführt. Sie zeigten alle geringe bis keine ADA.

In dieser Gruppe ist in einem von vier Versuchen eine deutliche Hemmung der ADH-Schüttung nachzuweisen.

Gruppe 0,2 (5,6,7)

In 3 Versuchen wurde 0,2 ml Alkohol intraduodenal appliziert. Bei 2 Versuchen (6,7) erfolgten später erneute Alkoholgaben 0,3 und 0,4 bzw. 0,4 ml.

Dabei wurden 8 Tests in einem Zeitraum von 18 - 1o4 Minuten nach der ersten Alkoholgabe durchgeführt. 4 Tests zeigten eine deutliche Verminderung bzw. Unterdrückung der ADA.

In 2 Tests war die ADA gesteigert. Bei beiden Tests wurde während der Carotisabklemmung Atemnot beobachtet.

In Versuch 5 war es der 1. Test nach Alkoholgabe (nach 34 Minuten). Die nachfolgenden Tests (nach 76 bzw. 104 Minuten) zeigten bei normaler Atmung keine ADA im Spenderblut an.

In Versuch 6 war es der Test nach der 2. Alkoholgabe (33 Minuten nach der 1.), bei dem die ADA gesteigert war. Test und Kontrolle nach der 1. Alkoholgabe und besonders der Test nach der 3. Alkoholgabe (75 Minuten nach der 2.) zeigten keine ADA im Spenderblut.

In Versuch 7 war die Spenderratte beim 1. Test fast wach. Es wurde daraufhin 0,04 ml Barbiturat nachgespritzt. Die ADA war im 1. Test zwar verringert gegenüber dem Kontrolltest, jedoch noch vorhanden. Nach der 2. Alkoholgabe war sie erheblich vermindert.

Die Kontrollen dieser Gruppe, einmal vor, einmal nach Alkoholgabe, waren ohne ADA.

Bei den 3 Versuchen dieser Gruppe ist in 2 Versuchen eindeutig eine Unterdrückung der ADA festzustellen. Im 3. Versuch ist eine Unterdrückung wahrscheinlich, jedoch nicht so eindeutig.

Gruppe 0,25 (8)

Ein Versuch mit 2 Alkoholgaben (0,25 und 0,2) fällt in diese Gruppe.

Der Test nach der 1. Alkoholgabe zeigte eine Unterdrückung der ADA. Bei den beiden folgenden Tests (nach 40 und 74 Minuten) war die ADA deutlich gesteigert. Bei der Kontrolle vor der 2. Alkoholgabe (nach 98 Minuten) und den beiden Tests danach war keine, bis geringe ADA nachzuweisen.

Etwa 30 Minuten vor der 1. Alkoholgabe wurde eine Tracheotomie mit Tracheostoma durchgeführt.

Auch in dieser Gruppe ist die ADA nach Alkohol eindeutig unterdrückt.

Gruppe 0,3 (9,10,11)

3 Versuche wurden mit 0,3 ml Alkohol als erste Alkoholapplikation durchgeführt. In den Versuchen 9 und 10 wurde zweimal, in Versuch 11 (s. Abb. 4) einmal zusätzlich Alkohol gegeben.

In Versuch 9 betrug die zusätzliche Alkoholmenge zweimal - nach 25 und 152 Minuten - je 0,3 ml. 5 Tests wurden durchgeführt. Nach jeder Alkoholgabe wurde die Atmung kürzer und schneller.

Beim 1. Test war die ADA etwas schwächer als beim Kontrolltest davor. Die 3 Tests nach der 2. Alkoholgabe zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Der 1. und der 3. Test (23 und 121 Minuten nach der 2. Alkoholgabe) waren von einer gesteigerten ADA gekennzeichnet. Beim 2. Test (nach 55 Minuten) war die ADA wesentlich schwächer, als bei den eben beschriebenen Tests. Sie war etwa so stark wie beim 1. Test. Der Test 40 Minuten nach der 3. Alkoholgabe wies die geringste ADA auf, 1/4 bzw. 1/2 der anderen Tests.

In Versuch 10 wurden 0,3 und 0,4 ml Alkohol zusätzlich gegeben. Dabei zeigte sich nur beim 1. Test (nach 19 Minuten) eine Verminderung der ADA. Die ADA war jedoch erheblich geringer als bei der Kontrolle vor Alkoholgabe. Schon beim 2. Test (nach 48 Minuten), wie auch bei den beiden anderen, konnte keine Unterdrückung, sondern eine Steigerung der ADA festgestellt werden.

In Versuch 11 (s. Abb. 4) sind 4 Tests nach der 1. Alkoholgabe - nach 16, 30 ,47 und 65 Minuten - durchgeführt worden. Die ersten beiden

Tests zeigten eine deutliche Unterdrückung, der 3. eine geringe ADA. Im 4. Test erreichte die ADA fast den Wert vor der Alkoholgabe. Eine ebenso deutliche Unterdrückung wie in den ersten beiden Tests trat in dem Test nach erneuter Alkoholgabe - 0,15 ml nach 74 Minuten - auf.

Während in Versuch 9 keine Unterdrückung vorhanden ist, liegt in Versuch 10 eine kurzzeitige und in Versuch 11 eine deutliche Unterdrückung vor.

Gruppe 0,4 (12)

Diese Gruppe umfaßt einen Versuch. Eine 2. Alkoholgabe wurde nach 100 Minuten verabreicht.

Der 1. Test zeigte eine gesteigerte ADA, ebenso die Kontrolle danach. Bei weiteren Kontrollen (nach 84 und 108 Minuten) nahm die ADA stark ab. In den beiden Tests nach der 2. Alkoholgabe war wieder ADA vorhanden.

Gruppe 0,5 (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 20, 21)

In 9 Versuchen wurde den Spendertieren 0,5 ml Alkohol gegeben, in Versuch 14 nach 88 Minuten nochmals 0,5 ml. Zweimal war die ADA deutlich unterdrückt (14, 17), jedesmal 18 Minuten nach der Alkoholgabe. In Versuch 18 kann man von einer relativen Unterdrückung im Vergleich zum Kontrolltest sprechen.

In den übrigen Versuchen war keine Unterdrückung festzustellen. In Versuch 15 war die ADA in den Tests sogar verstärkt, während 2 Kontrollen geringe ADA zeigten.

In allen Versuchen bis auf 2 (14, 21) war die ADA bei den Kontrollen gering. In Versuch 14 waren nach der 2. Alkoholgabe sowohl beim Test als auch bei der Kontrolle die ADA gesteigert.

In Versuch 21 wiesen 2 der 3 Kontrollen (nach 38 und 68 Minuten) nach der Alkoholgabe eine stark erhöhte ADA auf. Die 3. Kontrolle (nach 90 Minuten) entsprach dem Test vor der Alkoholgabe. Zum Schluß wurden dem Testtier 0,1 ml ADH-Standart (=100 µE ADH) i.v. appliziert. Die durch exogenes ADH ausgelöste Antidiurese war fast doppelt so stark wie die stärkste endogene Antidiurese.

Daraus folgt, daß, bei einem Hämatokrit von 40, das getestete Blut in Versuch 21 bis zu 173 µE ADH/ml Plasma enthielt.

In den Versuchen 15 und 16 wurden zu Beginn jeweils Tracheotomie und Tracheostoma durchgeführt. In den Versuchen 13 und 21 (hier besonders während der Kontrollen) traten nach der Alkoholgabe erhebliche Atembeschwerden auf.

In den 10 Versuchen der letzten beiden Gruppen kann nur bei 2 Versuchen von einer deutlichen Unterdrückung der ADA gesprochen werden.

Versuchsreihe B - Luftversuche

Dieser Versuchsreihe liegen 15 Versuche zugrunde. Dabei wurde nach der oben beschriebenen Methode ein gefalteter Gummiballon in das Magenvolumen des Spendertieres eingebracht, der von außen mit Luft gefüllt werden konnte. Die Füllmenge des Ballons war unterschiedlich, sie bewegte sich zwischen 2 und 8 ml Luft.

Zum Abschluß von 2 Versuchen (7, 13) wurden zusätzlich Alkoholtests durchgeführt.

Zweimal (1, 6) wurden die Spendertiere gegen Ende stoßweise mit intraduodenal appliziertem Wasser hydriert.

In Versuch 15 wurde an Stelle eines Ballons ein peroraler Magenschlauch verwandt, durch den 5 ml und nach erneutem Legen nochmals 3 ml Luft in den Magen gepumpt wurde.

22 Tests wurden durchgeführt. Dabei zeigten 19 Tests ADA im Spenderblut, bei 2 Tests war die ADH-Ausschüttung sicher unterdrückt (in den Versuchen 3, 6), in einem (9) war das Ergebnis fraglich.

In Versuch 3 wurde nach 2 positiven Kontrolltests und einer negativen Kontrolle der Ballon mit 6 ml Luft aufgeblasen. Der Test zeigte keine ADA. Nach 38 Minuten wurde die Luft wieder abgezogen und der folgende Test war wieder positiv.

In Versuch 6 zeigte der 1. Test (5 ml Luft) ADA an. Darauf wurden zusätzlich 5 ml Luft in den Ballon gepumpt. Von einer ADH-Ausschüttung wie beim Test vorher, war nun nichts mehr zu sehen; sie wurde unterdrückt.

Zum Abschluß des Versuches wurde das Spendertier stoßweise mit 5, 24 Minuten später mit 3 ml H_2O hydriert und jeweils ein Test durchgeführt. Nur im letzten Test war eine geringe ADA nachzuweisen.

Im Versuch 9 war beim Test wenig ADA vorhanden. Allerdings war im Test 35 Minuten nach Abzug der Luft auch keine ADA festzustellen.

Zum Abschluß des ersten Versuches wurde das Spendertier mit 4 ml H_2O stoßweise intraduodenal hydriert. Ein Test nach 18 Minuten zeigte eine Unterdrückung der ADH-Auschüttung an.

Die Versuche 7 und 13 wurden mit Alkoholtests bei entlüftetem Magen abgeschlossen.

0,15 ml Alkohol wurden in Versuch 7 dem Spendertier in die V.jugularis injiziert. Der Alkoholtest zeigte eine deutliche Verringerung der ADA im Vergleich zu den Tests unter Magendehnung.

3 Alkoholtests (14, 32 und 69 Minuten nach der Alkoholgabe von 0,35 ml) und einer Kontrolle zwischen dem 2. und 3. Alkoholtest wurden im Versuch 13 durchgeführt. Nur bei der Kontrolle und dem letzten Alkoholtest war die ADA deutlich vermindert.

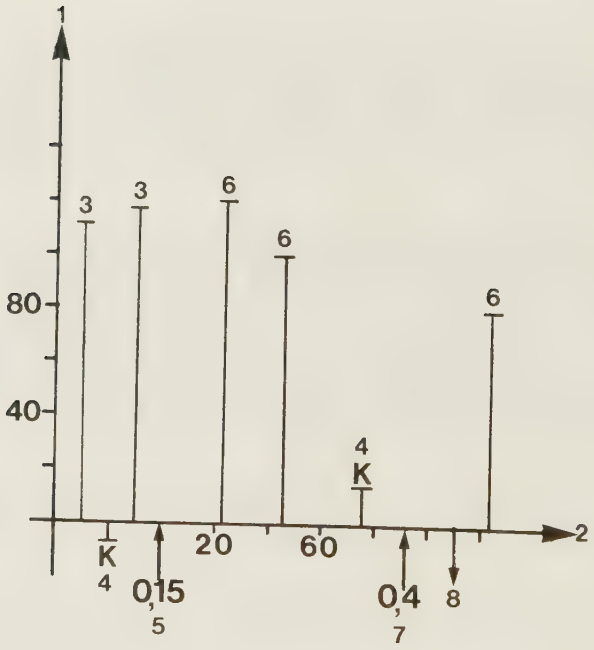
Von 16 Kontrollen weisen nur 2, beide in Versuch 7, eine etwa gleiche Aktivität auf, jedoch nicht annähernd so stark wie bei den Tests. Bei einer dieser beiden Kontrollen (2.) war der Magen des Spendertieres noch aufgepumpt.

Blutdruckmessungen

In einer eigenen Versuchsreihe an 4 Ratten, die am Versuchstag wie die Spenderratten präpariert wurden, 3 Tage zuvor jedoch Aorten- und Duodenalkatheter erhielten, wurde der arterielle Blutdruck fortlaufend gemessen. Die Tiere erhielten die in der Versuchsgruppe A angegebenen Alkoholdosen, und es wurden die Carotiden abgeklemmt.

Die Versuche zeigten, daß Alkohol keinen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung der Carotisabklemmung hatte, selbst bei einer Dosis von 0,5ml nicht. Lediglich eine erhöhte Kreislauflabilität zeigte sich, die sich durch zunehmenden Abfall des mittleren Blutdruckes um 20 - 30 mm Hg bei höheren Dosen und Neigung zu größeren Abfällen bei geringeren Blutverlusten oder Atemnot bemerkbar machte (s. Abb. 5).

Graphische Darstellung der Versuchsreihen A und B



Legende siehe Seite 23.

1 Tropfendefizit
2 Zeit (in Minuten)
3 Kontrolltest
4 Kontrolle
5 Zeitpunkt 0 Versuchsreihe A: 1. Applikation von Alkohol (intraduodenal, Dosis in ml)
Versuchsreihe B: 1. Dehnen des Magenballons mit Luft (Volumen in ml)
6 Test
7 Erneute Alkoholapplikation (Versuchsreihe A) bzw. erneutes Dehnen des Magenballons (Versuchsreihe B)
8 Entlüften des Magenballons

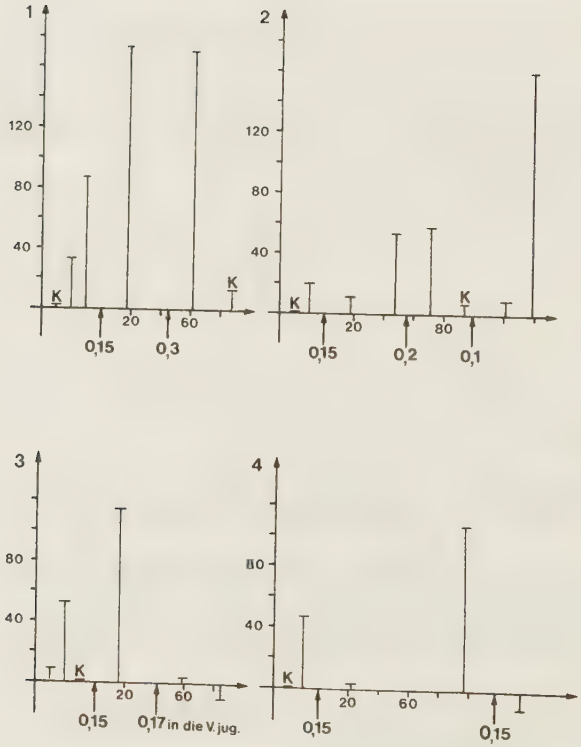
Zweimal wurde der Alkohol in die V. jug. ext. appliziert (Versuch A3 und B7).

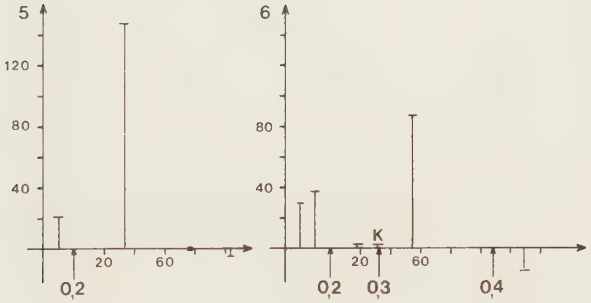
In Versuch A21 bekam die Testratte zum Abschluß 100µE ADH i.v..

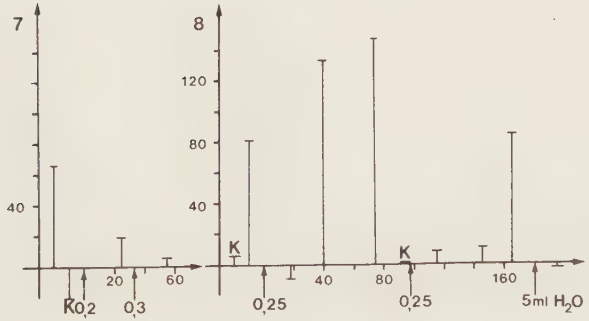
Zum Abschluß der Versuche 1 und 6 wurden die Spenderratten stoßweise intraduodenal hydriert (Versuchsreihe B). Versuch B13 wurde mit einer intraduodenalen Alkoholapplikation abgeschlossen.

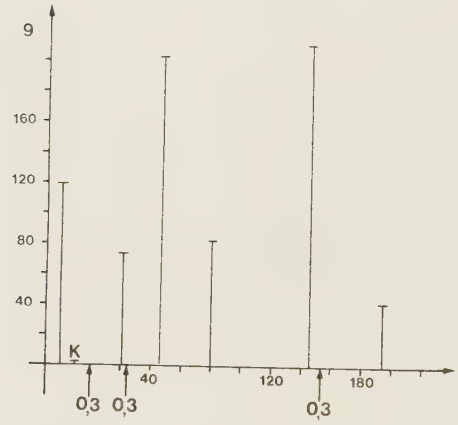
In Versuchsreihe A wurde Versuch 8 mit einer stoßweisen intraduodenalen Hydrierung abgeschlossen.

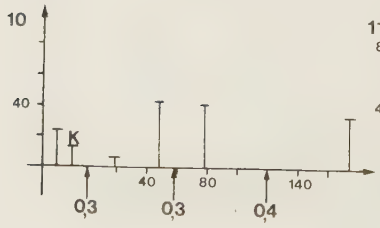
Versuchsreihe A

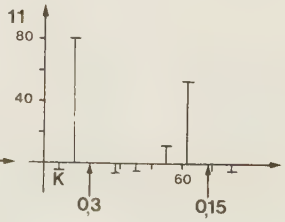


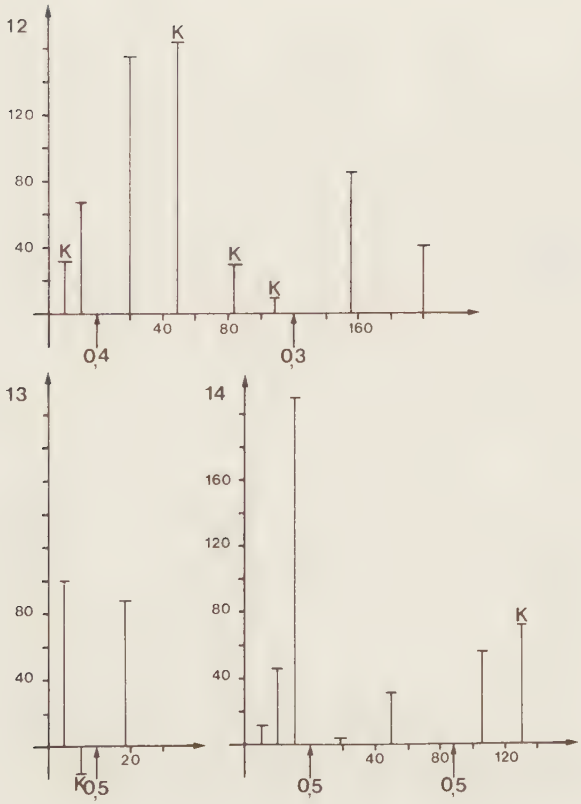

5
120
80
40
20
60
0,2
6
80
40
K
20
60
0,2
0,3
0,4

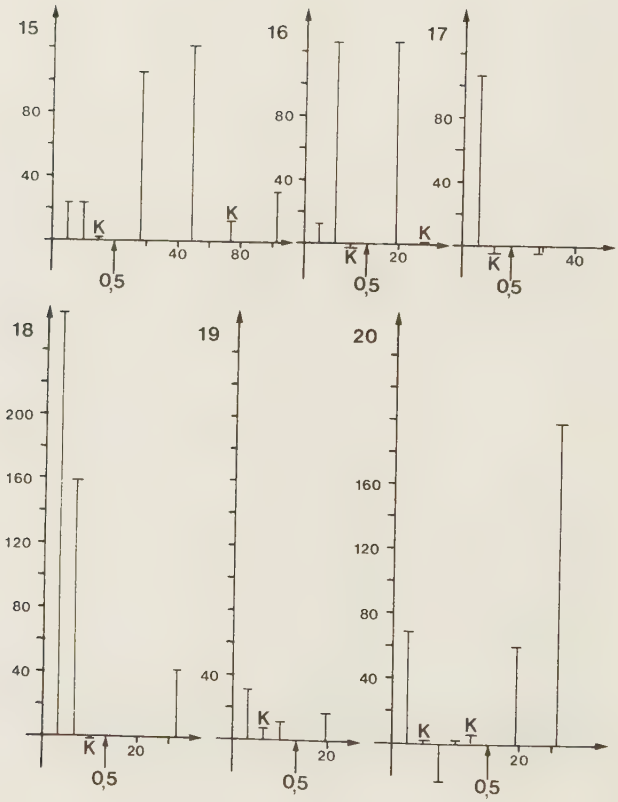

7
40
20
60
K
0,2
0,3
8
120
80
40
K
40
80
160
0,25
0,25
5ml H_2O

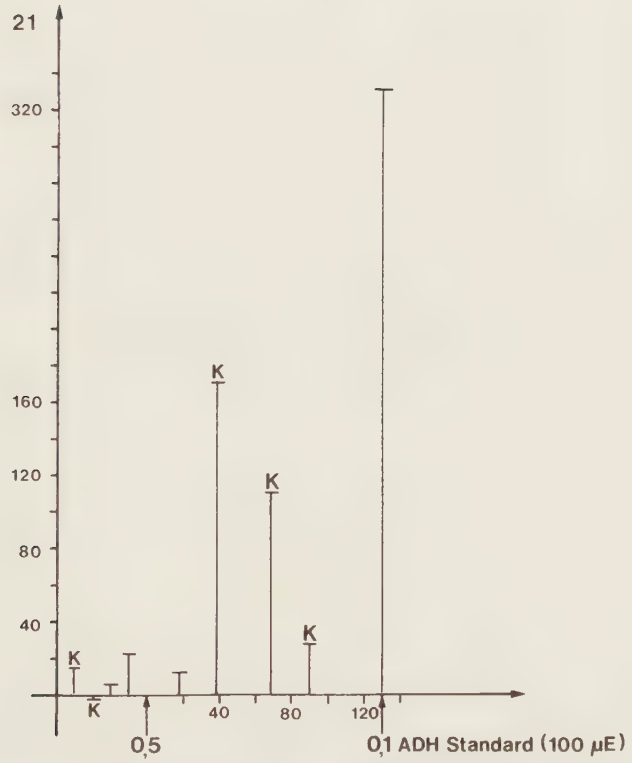

9
160
120
80
40
K
40
120
180
0,3
0,3
0,3


10
40
K
40
80
140
0,3
0,3
0,4

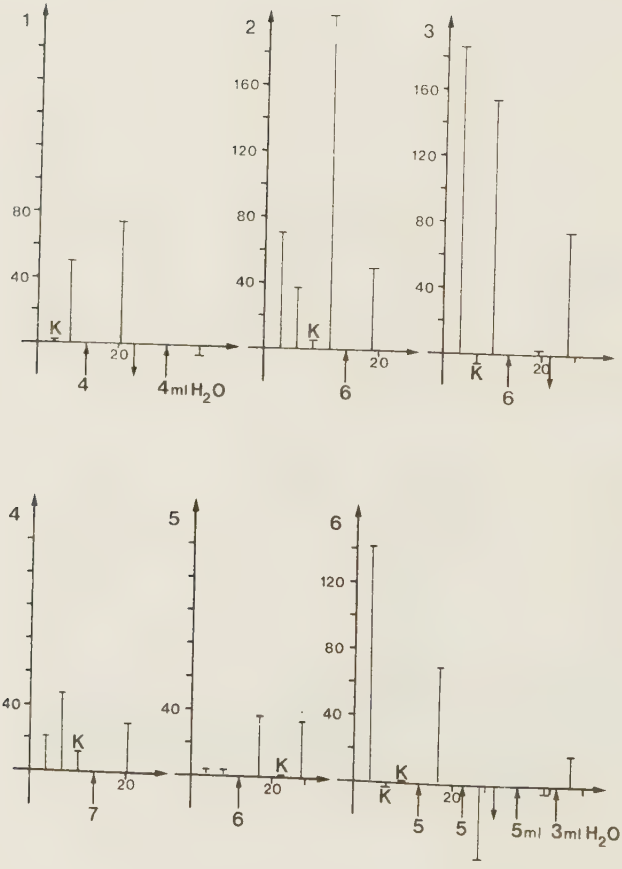

11
80
40
K
60
0,3
0,15

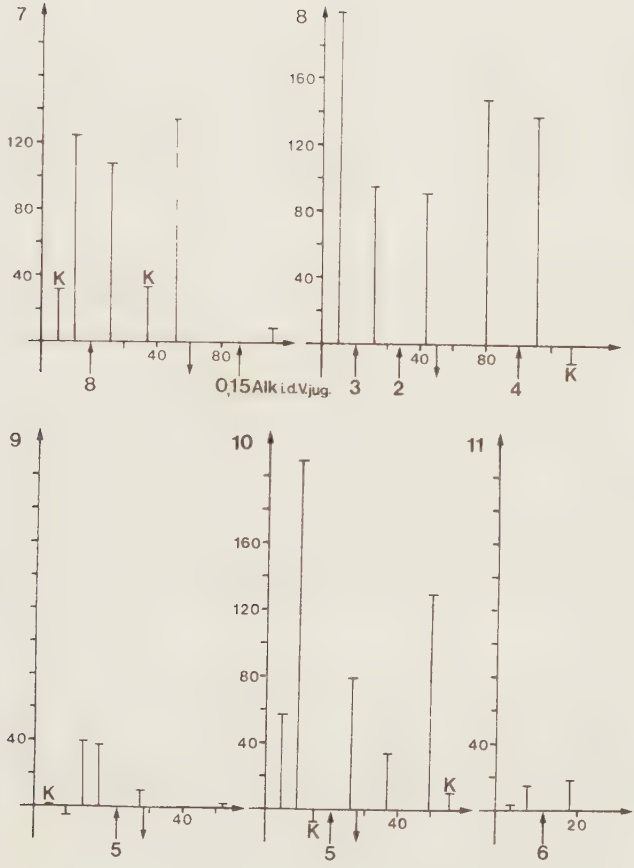

12
120
80
40
K
K
K
K
40
80
160
0,4
0,3
13
80
40
K
20
0,5
14
160
120
80
40
K
40
80
120
0,5
0,5

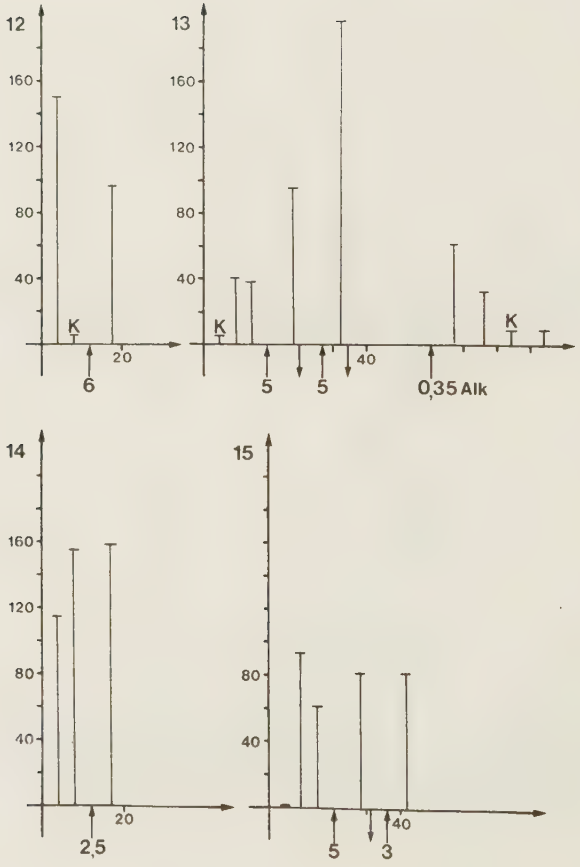

15
80
40
K
0,5
40
80
K
16
80
40
K
0,5
20
K
17
80
40
K
0,5
40
18
200
160
120
80
40
K
0,5
20
19
40
K
0,5
20
20
160
120
80
40
K
K
0,5
20


21
320
160
120
80
40
K
K
K
K
K
40
80
120
0,5
0,1 ADH Standard (100 µE)

Versuchsreihe B




7
120
80
40
K
K
40
80
8
0,15 Alk i.d.V. jug.
8
160
120
80
40
40
80
3
2
4
K
9
40
K
40
5
10
160
120
80
40
K
40
K
5
11
40
20
6


12
160
120
80
40
K
20
6
13
160
120
80
40
K
40
5
5
0,35 Alk
K
14
160
120
80
40
20
2,5
15
80
40
40
5
3

V. DISKUSSION

Das Jugularvenenblut weist bei Ratten nach beidseitiger Abklemmung der A. carotis communis große Antidiuretische Aktivität (ADA) auf. Diese ADA stammt vom Antidiuretischen Hormon ADH (AZIZ 1973, LEHNERT 1977).

Das Auftreten des ADH im Jugularvenenblut nach beidseitiger Carotisabklemmung (BCA) kann durch Volumen- und Osmorezeptoren eindeutig gehemmt werden(AZIZ 1973, LEHNERT 1977), wobei SHARE (Handbook of Physiology 1974), den Volumenrezeptoren eine stärkere Hemmwirkung zuspricht.

Die diuretische Wirkung von alkoholischen Getränken ist schon lange bekannt. (SMANOWSKI 1886, MURRAY 1932, EGGLETON 1942, STRAUSS et al. 1950, VAN DYKE and AMES 1951).

All diese älteren Arbeiten haben jedoch keinen Nachweis über eine Sekretionshemmung von ADH nach Alkoholgabe geführt, sondern lediglich die Diurese gemessen. Es konnte daher nicht eindeutig beantwortet werden, ob die Diurese auf diuretisch aktive Substanzen, die z.B. in der Würze enthalten sind, auf die direkte Einwirkung des Alkohols auf die Nieren oder auf die ADH-Sekretionshemmung zurückzuführen ist.

AMES und VAN DYKE 1952 haben daher den ADH-Gehalt des Blutes von äthanolnarkotisierten Ratten mit dem des Blutes von nicht narkotisierten Ratten verglichen. Das Blut wurde durch Herzpunktur gewonnen. Sie fanden beiden äthanolnarkotisierten Ratten etwa den neunten Teil des bei nicht narkotisierten Ratten auftretenden ADH, schrieben die Verminderung des ADH-Gehaltes dem Alkohol zu und seither wurde dieÄthanolnarkose von vielen Autoren zum Nachweis von ADH-spezifischen Substanzen benutzt, um eine endogene Sekretion soweit wie möglich auszuschalten (BONJOUR 1967).

Vergleicht man beide Versuchsgruppen bei AMES und VAN DYKE 1952, so fällt auf, daß durch die Äthanolnarkose die Aufregung unddie heftige Schmerzreaktion ("struggling") der Versuchstiere vor der

Herzpunktur ausgeschaltet wurde. Dies ist jedoch kein spezifischer Effekt des Alkohols. Denn Erregung und Schmerz (GANONG S. 215) sind starke Sekretionsstimuli. AMES und VAN DYKE haben durch die Narkose diese Stimuli ausgeschaltet, sodaß die Verminderung des ADH-Gehaltes nicht erstaunt.

Ferner wurde bei den Spendertieren der Hydrierungszustand nicht berücksichtigt (z.B. durch Messung der Diurese). ZEHR et al (1969) hat nach Erhöhung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bei nicht-narkotisierten Schafen einen Abfall der ADH-Konzentration festgestellt. Eine Erhöhung des Blutvolumens um 10% durch Infusion einer isotonischen Lösung führt bei Schafen zu einem Abfall der ADH-Konzentration um 50% (JOHNSON J.A. et al 1970).

Die Spendertiere von AMES und VAN DYKE 1952 wurden mit 5 ml 9,6%igem Äthanol in Wasser pro 100 g Körpergewicht narkotisiert.

AZIZ (1973) hat gezeigt, daß bei Ratten nach Hydrierung mit wesentlich geringeren Flüssigkeitsvolumina eine Unterdrückung der ADH-Sekretion nach BCA nur solange auftritt, wie das zugeführte H_2O retiniert wurde.

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, läßt sich durch intraduodenale und intravenöse Applikation von 99,5%igem Äthylalkohol das Auftreten von ADH im Jugularvenenblut nach BCA hemmen, jedoch nicht immer.

Die Versuche deuten auf eine "optimale" Alkoholdosis hin, die zu einer vorübergehenden ADH-Sekretionshemmung unter den spezifischen Bedingungen des Experiments (Blutdruckabfall distal der Abklemmung an Carotis communis) führt.

Diese "optimale" Dosis liegt zwischen 0,2 und 0,3 ml 99,5%igem Äthylalkohol (um 0,1 ml/100g Körpergewicht) bei intraduodenaler Applikation.

In diesem Bereich weisen 4 von 7 Versuchen eine eindeutige Unterdrückung nach Alkoholgabe auf. In den Versuchen 8 und 11 führte eine zweite Alkoholgabe nach Wiederauftreten von ADH im Jugularisblut zu einer erneuten deutlichen Sekretionshemmung.

Die stark erhöhte ADA im ersten Test von Versuch 5 scheint weniger auf einer Alkoholwirkung, als vielmehr auf einer vorübergehenden Verschlechterung der Atemlage nach der Alkoholgabe zu beruhen, da das Jugularvenenblut in den beiden Tests darauf eindeutig kein ADH enthielt.

In Versuch 7 ist die ADA nach Alkoholgabe zwar vermindert, jedoch nicht eindeutig unterdrückt. In Versuch 10 ist im 1. Test keine, jedoch in den übrigen Tests gesteigerte ADA vorhanden. In Versuch 9 läßt sich keine Hemmung nachweisen.

Die Sekretionshemmung außerhalb dieser "optimalen" Dosis (4, 14, 17) ist mit der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Ratten gegenüber dem Alkohol zu erklären. Ein "Zu Wenig" erreicht die Hemmwirkung nicht und ein "Zu Viel" bringt andere Mechanismen ins Spiel, die die Hemmwirkung aufheben (s. unten), wobei das "Zu Wenig" oder "Zu Viel" individuell verschieden ist.

Es gibt bisher keine genauen Kenntnisse darüber, wie Alkohol Einfluß auf den Flüssigkeitshaushalt nimmt.

Während STRAUSS et al. (1950) und VAN DYKE und AMES (1951) einen Einfluß auf die GFR ablehnen, berichtet GUYTON (1961) von einer Vermehrung des Primärharns durch Alkoholeinwirkung, hervorgerufen durch Weiterstellen der afferenten Glomerulararteriolen.

Die Hauptwirkung des Alkohols wird jedoch im hypothalamo-hypophysären System vermutet.

Äthanol hemmt die Funktion vieler Teile des ZNS durch Verminderung der Enzymaktivität, wie z.B. die Aktivität der Acetylcholinesterase undder ATPase (JARNEFELT 1961, KINARD F.W. und HAY M.G. 1960).

Andere, das ZNS hemmende Substanzen, wie z.B. Chlorpromazine, führen ebenfalls zu Diuresen, welche auf einer Synthesehemmung des ADH und

des Oxytocins beruhen (KIVALÖ et al.1958).

BERGSTRÖM et al. (1964) hat diese histologischenUntersuchungen im NSO, NPVund der Neurohypophyse bestätigt.

Dies läßt vermuten, daß auch Äthanol die Hormonsynthese im NSO und NPV hemmt.

HIRVONEN et al. (1966) fanden nach chronischer Alkoholgabe bei Ratten eine Verkleinerung der Nervenzellkerne im NSO, nicht aber im NPV. Sie folgerten eine selektive Hemmwirkung durch Äthanol am Ort der Hormonsynthese. Die Veränderungen waren jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur Wasser erhielt, klein (10%) und setzten eine sehr genaue Messung der Zellgrößen voraus, zumal die für die Signifikanzrechnung verwandte Meßzahl, das mit 1,5 potenzierte Produkt der gemessenen Zellgrößen war. Es ist weiterhin fraglich, ob solche im chronischen Versuch erzielten Ergebnisse, die die Hormonsynthese betreffen, auch auf eine akute Wirkung des Alkohols übertragbar sind. Außerdem steht die Spezifität der Erscheinung in Frage, denn es ist bekannt, daß Alkohol auch andere Ganglienzellwandungen schädigend beieinflußt.

EGGLETON (1942)machte die diuretische Wirkung des Alkohols von dem Anstieg der Blutalkoholkonzentration abhängig. Sie folgerte dies a. aus dem plötzlichen Abfall der Diurese trotz gleichbleibendem hohen Blutalkoholgehalt und b. aus dem erneuten Auftreten einer Diurese nach einer zweiten den Blutalkohol steigernden Alkoholgabe. Das Volumen der Diurese war dabei jedoch kleiner als das der Diurese bei konstant hohem Blutalkoholgehalt.

VAN DYKE und AMES (1951) fanden nach mehrmaligen gleichgroßen Alkoholgaben in zeitlich gleichen Abständenbeim Hund eine Diurese, die nach der zweiten Alkoholgabe kleiner wurde und nach der vierten ausblieb, obwohl sich der Blutalkoholspiegel vervierfachte.

Eine Abhängigkeit der diuretisch wirkenden Alkoholdosis von der Applikationsart wurde ebenfalls von VAN DYKE und AMES (1951) festgestellt. Zur Auslösung einer Alkoholdiurese benötigten sie bei intra-

carotider Applikation ein Zehntel, bei i.v. Applikation die Hälfte der oralen Dosis. Die geringste intracarotide Dosis war so gering, daß sie im peripheren Blut nicht nachzuweisen war. Das stimmt mit Versuch 3 überein, bei dem eine intraduodenale Dosis von 0,15 ml Äthylalkohol keine Hemmung, eine anschließende Applikation von 0,17ml i.v. sofort eine Hemmung auslöste (siehe auch Versuch 7 der Versuchsreihe B).

Viele spezifische Reize führen zu einer erhöhten ADH-Ausschüttung. Einer davon ist der Carotissinusreflex. Eine Ausschaltung dieses Reflexes durch Alkohol würde die Sekretionshemmumg erklären. Messungen des Aortendruckes zeigen jedoch eindeutig, daß Äthylalkohol auch in der höchsten hier gegebenen Dosierung den Carotissinusreflex nicht beeinflußt. Dies wird durch die Versuche von CORT (1965) mit Katzen bestätigt.

Alkohol führt allerdings zu einer Instabilisierung des Blutdruckes mit starken spontanen Druckschwankungen. BÜDECKER und SCHREIBER (1971) fanden ein leichtes Absinken des mittleren Aortendruckes während Äthanolanaesthesie (wie sie für den ADH-Test verwandt wird) mit geringen Spontanschwankungen.

GINSBURG (1954) und TATA und BUZALKOV (1966) beschreiben das Auftreten von ADA während Äthanolnarkosen bei Ratten nach Hämorrhagie und Schmerzreiz.

STRAUSS et al. (1950) hemmten die Whiskydiuresedurch Applikation von Kochsalz. TATA und BUZALKOV (1966) fanden bei osmotischer Belastung von alkoholnarkotisierten Ratten kein Nachlassen der Hemmung.

Es ist daher wahrscheinlich, daß auch andere Kreislaufreflexe, die eine ADH-Ausschüttung herbeiführen können, von Alkohol nicht unterbunden werden. So ist bei drohendem Versagen des Kreislaufes eine ADH-Ausschüttung als Gegenregulation durchaus denkbar. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die zum Teil sehr große ADA nach hohen Alkoholdosen und für den Befund, daß es eine optimale Alkoholdosis gibt, die zwar keine depressive Wirkung an Kreislaufzentren ausübt, jedoch die Impulsübertragung von Kreislaufrezeptoren und/oder -zentren auf den ADH-Sekretionsapparat hemmen.

Die in Versuchsreihe B durchgeführten Versuche zeigen recht eindeutig, daß die Dehnung des Magens in diesem Versuchsmodell wohl keinen Einfluß auf die ADH-Ausschüttung hat.

In nur 2 von 22 Tests wies das Jugularvenenblut nach Magendehnung kein ADH auf.

Mit anderen Worten:
Eine durch Kreislaufreflexe ausgelöste ADH-Sekretion läßt sich durch Afferenzen, die den Durstmechanismus negativ beeinflussen, nicht hemmen.

Abschließend lassen sich die Ergebnisse der Versuche dahingehend interpretieren, daß es keine ebenso akut wirksamen Inhibitoren der ADH-Sekretion gibt, wie es eindeutige Stimulatoren, z.B. Acetylcholin, Nicotin, gibt. (PICKFORD M. 1939, STRAUSS 1950, EGGLETON 1949, NIETHARDT 1969).

Es scheint daher am zweckmäßigsten zur Hemmung der ADH-Sekretion auf physiologische Methoden (Volumen- und Osmorezeptoren) zurückzugreifen, und Pharmaka wie Alkohol allenfalls - in vorsichtiger Dosierung - dazu zu verwenden, das ZNS allgemein zu dämpfen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. 180 - 285 g schwere Wistarratten werden in Nembutalnarkose auf eine beidseitige Abklemmung der As. carotides communes ohne Verletzung der begleitenden Nerven vorbereitet (Spendertiere).

Die V. jugularis externa sinistra wird mit einem cranial gerichteten Katheter versehen.

2. Die Diurese wacher hydrierter Ratten (Empfängertiere) wird nach einem besonderen Verfahren fortlaufend registriert. Blutproben (0,5 ml) werden vor(Kontrollen) und nach 8 - 18-minütigen Abklemmungen der Carotiden aus der V. jugularis entnommen und im Austauschverfahren der V.cava caudalis oder der V.porta der Empfängertiere appliziert.

3. 21 Spendertieren wird 1 - 4 Minuten vor dem Abklemmen der Carotiden 0,1 - 0,5 ml 99,5% Äthylalkohol intraduodenal appliziert.

4. Unter den spezifischen Versuchsbedingungen führt eine Dosis um 0,1 ml/100g Körpergewicht 99,5%igem Äthylalkohol intraduodenal appliziert zu einer Unterdrückung der ADA im Jugularisblut der Spendertiere.

Geringere Dosen erweisen sich als zu niedrig; höhere Dosen führen in der Regel zu einer zu starken Kreislaufbelastung.

5. Spendertieren wird der Magen mit Hilfe eines Gummiballons vor Abklemmen der Carotiden unterschiedlich stark (2 - 8 ml) gedehnt.

6. Einen Einfluß der Magendehnung auf die ADH-Sekretion kann unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht festgestellt werden .

Abbildung 1:
Operationssitus der Spenderratte.
Nach Greene: Anatomy of the rat (1935).

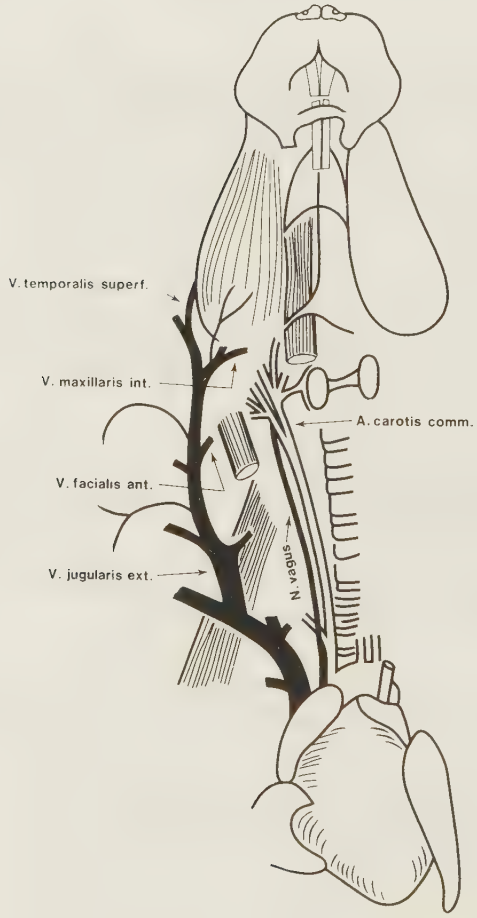


Abbildung 2:
Verlauf der vena jugularis externa. Der sinus transversus mündet bei der Ratte in die vena maxillaris interna. Daher erhält man durch den Jugulariskatheter venöses Blut aus dem Zentralnervensystem.

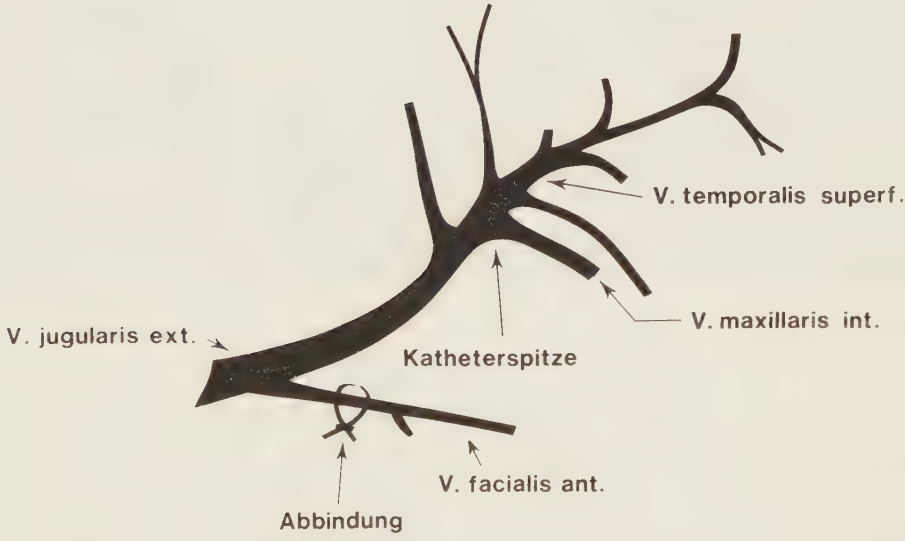
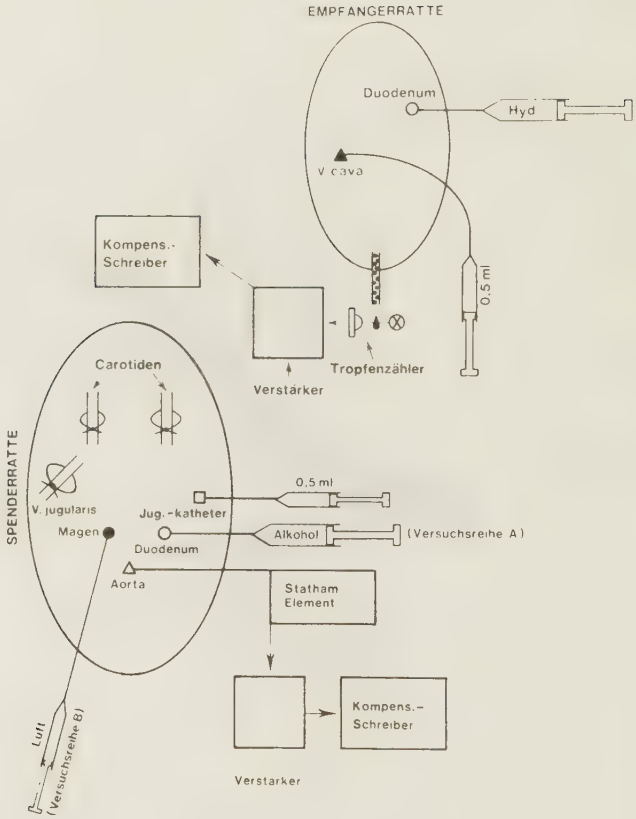


Abbildung 3:
Versuchsaufbau



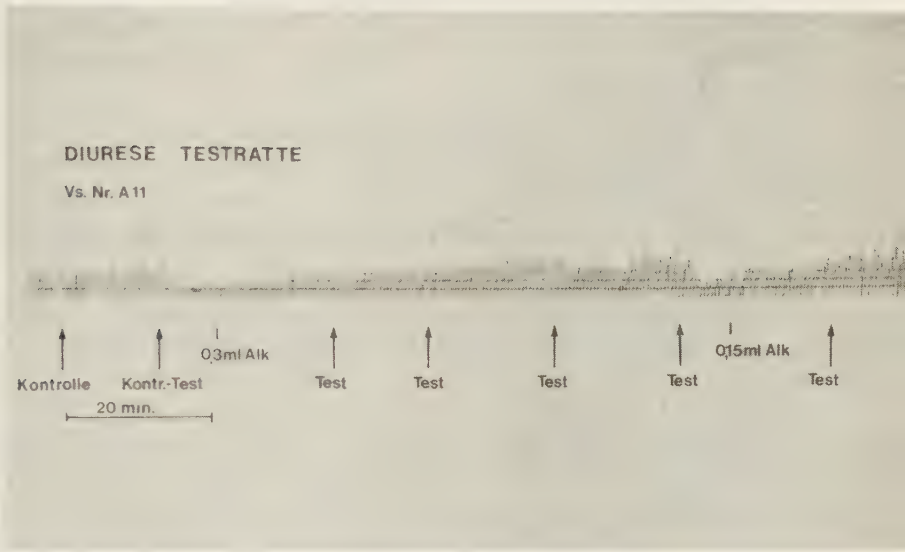


Abb. 4 Orginaldiuresekurve der Versuchsreihe A, Versuch Nr. 11. Jede Stufe entspricht einem Tropfen Urin; Rückstellzeit jeweils nach einer halben Minute.

Man sieht:
Der Kontolltest (vor Alkoholgabe) ist stark ADH-positiv. Es folgen 2 ADH-negative Tests nach 0,3 ml Alkoholgabe. Darauf folgen 2 ADH-positive Tests, wobei der 4. Test, 65 Minuten nach der ersten Alkoholgabe, besonders stark positiv ist. - Nach erneuter Alkoholgabe (0,15 ml) ist der darauf folgende Test wieder ADH-negativ.

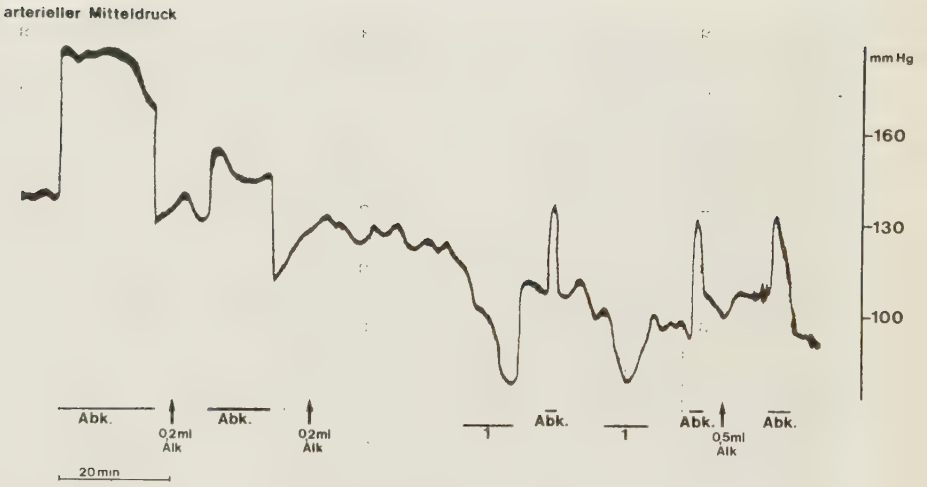


Abb. 5 Arterieller Mitteldruck vor und nach intraduodenaler Alkoholgabe.
Abk - beidseitige Carotisabklemmung
1 - Manipulationen am Hals

Man sieht, daß der Carotissinusreflex auch unter Alkoholeinwirkung erhalten bleibt.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

AMES, R.G.; VAN DYKE, H.B.: Antidiuretic hormone in the serum or plasma of rats.
Endocrinology 50, 350 - 360, 1952.

AZIZ, O.: Über die antidiuretische und saluretische Aktivität des Jugularvenenblutes narkotisierter Ratten bei einer beidseitigen Abklemmung der A. carotis communis.
Res. exp. Med. 160, 136 - 151, 1973.

AZIZ, O.; HABERICH, F.J.; NOWACKI, D.E.: Technik der Dauerkatheterisierung der V. portae und der V. cava caudalis an der wachen Ratte.
Naturwissensch. 51, 557,1964.

BERGSTRÖM, R.M.; HEIKKILÄ, J.; HIRVONEN, J.; KARLSSON, L.; LEPPO, K.: The effect of insuline and chlorpromazine on the subcommissural organ and hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in the rat.
Ann. Acad. Sci. Fenn., V Medica 1964: 12, 1 - 15.

BÜDEKER, J.; SCHREIBER, G.: Die Ausscheidung antidiuretischer Aktivität im Urin nach intravenöser Injektion von Vasopressin bei alkoholnarkotisierter Ratten.
Pflügers Archiv 325, 347 - 358, 1971.

BONJOUR, J. Ph.; PETERS, G.; CHOMETY, F.; REGOLI, D.: Renal effects of val_5-AngiotensinII Amide, Vasopressin and diuretics in the rat, as influenced by water Diuresis and by ethanol anesthesia.
Eur. J. Pharmacol., 2 (2), 88 - 105, Nov. 1967.

BOCH, H.P.; BOCH, U.: Narkotika.
in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 374 - 394, hrsg. v. W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL, Mannheim, Wien 1977^2.

CORT, J.H.; HAGEMANN, I.; LICHARDUS, B.: The effect of aethyl alcohol and vasopressin on the pressor and renal response to carotid occlusion in the rat.
Physiologian Bohemoslovenica vol. 14, 130 - 133, 1965.

EGGLETON, G.: The diuretic action in man.
J. Physiol. (London), 101, 172, 1942.

EGGLETON, G.: The effect of nicotin on the diuresis induced by ethyl alcohol.
J. Physiol. 108, 482 - 490, 1949.

GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie.
Berlin-Heidelberg-New York 1971.

GAUER, O.H.; TATA, P.S.: Vasopressin studies in the rat. II. The amount of water reabsorbed by the kidney after a single i.v. injection of vasopressin: The vasopressin-water-equivalent.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 290, 286, 1966.

GINSBURG, M.: The secretion of the antidiuretic hormone in response to haemorrhage and the fate of vasopressin in adrenalectomized rats.
J. Endocrinology, 11, 165, 1954.

GREENE, E.C.: Anatomy of the rat.
Philadelphia 1935.
(Transactions of the American Philos. Soc. N.S. 27).

GUYTON, A.C.: Textbook of medical physiology.
W.B. SAUNDERS, Philadelphia 1961, p.p. 137f.

HIRVONEN, J.I.; KARLSSON, L.K.I.; VIRTANEN, K.S.I.: Inhibition of the secretory function of the hypothalamo-hypophyseal system by ethanol in the rat.
Ann. Med. exp. Fenn. 1966, 44, 52 - 57.

JÄRNEFELT, J.: A possible mechanism of action of ethyl alcohol on the central nervous system.
Ann. Med. exp. Fenn. 1961, 39, 267 -272.

JOHNSON, J.A.; ZEHR, J.E.; MOORE, W.W.: Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep.
Am. J. Physiol. 218: 1273 - 1280, 1970.

KINARD, F.W.; HAY, M.G.: Effect of ethanol administration on brain and liver enzyme activities.
Am. J. Physiol., 198, 657f, 1960.

KIVALO, E.; RINNE, U.K.; MARJANEN, P.: Diuretic effect of chlorpromazine.
Ann. med. exp. Fenn., 36, 185 - 190, 1958.

KUSCHINSKY, G.; LÖLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 128f, Georg Thieme Verlag 1974.

LEHNERT, B.: Zur Rolle vagaler Afferenzen bei der Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon. Versuche an narkotisierten Ratten.
Inaugural - Dissertation, Marburg 1977.

MORAN, W.H.; MILTENBERGER, F.W.; SHY'AYB, W.A.; ZIMMERMANN, B.: The relationship of ADH-secretion to surgical stress.
Surgery 56, 99, 1964.

MURRAY, M.M.: J. Physiol. 76, 379, 1932.

NEUMANN, F.; SCHENCK, B.: Endokrinpharmakologie, in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 310 - 359, hersg. v. W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL, Mannheim, Wien 1977^2.

NIETHARDT, F.; AZIZ, O.; HABERICH, F.J.: Ober die durch Parasympathicomimetica provozierte antidiuretische Reaktion der wachen und alkoholnarkotisierten Ratte.
Pflügers Archiv 307, R 78, 1969.

PICKFORD, M.: The inhibitory effect of acetylcholine on water diuresis in the dog, and its pituitary transmission.
J. Physiol. (London), 95, 226, 1939.

PIPER, W.: Innere Medizin.
Berlin-Heidelberg-New York 1974

RAPHAEL, A.: Ober die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den Menschen.
Arb. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat, Stuttgart 10, 81, 1894.

Shakespeare, W.: Macbeth, AktII, SzeneII.

SHARE, L.: Blood pressure, blood volume and the release of vasopressin.
in Handbook of Physiology, Section 7, Endcrinology, Vol. IV, Part I, Chapter 11, 243 - 255, Washington 1974.

SHARE, L; CLAYBAUGH, J.R.: Regulation of body fluids.
Ann. Rev. Physiol. 34, 235 - 260, 1972.

SIMANOWSKY, N.P.: Ober die Gesundheitsschädlichkeit hefetrüber Biere und über den Ablauf der künstlichen Verdauung bei Bierzusatz.
Arch. für Hyg. 4,1, 1886.

STRAUSS, M.B.; ROSENBAUM, J.D.; NELSON III, W.P.: The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolyte.
Journal of clinical Investigation, 29, 1053 - 58, 1950.

TATA, P.S.; BUZALKOV, R.: Vasopressin studies in the rat. III Inability of ethanol anaesthesia to prevent ADH secretion due to pain and hemorrhage.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290, 293, 1966.

ULLRICH, K.J.: Niere.
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. v.W.D. Keidel, S. 232 - 257, Stuttgart 1970^2.

VAN DYKE, H.B.; AMES, R.G.: Alcohol diuresis.
Acta endocrin. 7, 110 - 121, 1951.

ZEHR, J.E.; JOHNSON, J.A.; MOORE, W.W.: Left atrial pressure, plasma osmolality, and ADH levels in the unanesthetized ewe.
Am. J. Physiol. 212: 1672 - 1680: 1969.

Herrn Professor Dr. O. Aziz danke ich besonders für die Oberlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Für die Hilfe bei den Experimenten bin ich Frau U. Herchen dankbar.

Herrn T. Mažola danke ich für die Hilfe bei der Herstellung der Abbildungen.

LEBENSLAUF

Rudolf Mayer, geboren am 9. Januar 1950 in Sterzhausen, Krs. Marburg, als Sohn des Lehrers Rudolf Mayer und seiner Ehefrau Melanie, geb. Lössl. Seit dem 26. August 1977 verheiratet mit Dörthe Mayer, geb. Block.

Werdegang:

1956 - 1960	Volksschule in Sterzhausen.
1960 - 1968	Martin-Luther-Schule in Marburg, 19. Juni 1968 Abitur.
WS 1968/69	Studium der Physik an der Philipps-Universität Marburg.
April 1969- September 1970	18- monatiger Bundeswehrdienst im Fernmeldebataillon 2.
WS 1970/71	Fortsetzung des Studiums der Physik in Marburg.
SS 1972 - SS 1976	Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg.
	7.4.1972 naturwissenschaftliche Vorprüfung.
	10.11.1973 zahnärztliche Vorprüfung.
	10.8.1976 zahnärztliche Prüfung.
ab 1. November 1976	Assistent in der Praxis von Herrn Dr. D. Völkner in Holzhausen/Hünstein.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens, Amon, Aurich, Aziz, Baltzer, Braasch, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dennhardt, Dimroth, Dombrowski, Fruhstorfer, Gallwitz, Golenhofen, Haberich, Hamelmann, Havemann, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Janke, Karlson, Klein, Koch, Koecke, Koransky, Lauer, Lorenz, Ludwig, Lüttke, Maroske, Niemeyer, Petry, Pfütz, Richter, Rohen, Rupec, Schachtschnabel, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Seifart, Sekeris, Spöggel, Thoenes, Walcher, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegandt, Zickendraht.